

L2 ANSWER 2 OF 3 WPINDEX COPYRIGHT 2006
STN

THE THOMSON CORP on

AN 1985-175551 [29] WPINDEX

DNC C1985-076751 [21]

TI Soft capsules of nifedipene - from nifedipine soln. contg.. poly:alkylene glycol and PVP

DC A96; B03

IN KONDO S; KUROSAKI R; OBARA T; OKAZAWA H; YAMASAKA H

PA (NICM-C) NIPPON CHEMIPHAR CO

CYC 1

PI JP 60105611 A 19850611 (198529)* JA 5[0]

<--

JP 03069325 B 19911031 (199148) JA

ADT JP 60105611 A ***JP 1983-214455 19831114*** ; JP 03069325 B JP
1983-214455 19831114

PRAI JP 1983-214455 19831114

IC IC A61K031-45; A61K009-48; C07D211-90

AB JP 60105611 A UPAB: 20050423

Soft capsules of nifedipine which are prepd. by enveloping a soln. of nifedipine with a capsule material contg.a dyestuff and/or opaque agent.

The nifedipine soln. contains 1 part wt. nifedipine, 10-50 pts.wt.

polyalkylene glycol (average mol. wt. 200-600) and 0.1-5 pts.wt. PVP in addition to colouring agent which absorbs light of 230-550 nm..

USE/ADVANTAGE - Nifedipine encapsuled in the soft capsules can be preserved over long periods without being destroyed by light. The capsule material never becomes fragile or hard, so the effect of nifedipine is kept unchanged.

MC CPI: A04-D05; A05-H01; A07-A04E; A12-V01; A12-W05; B04-B04A; B04-C03B;
B04-C03D; B05-A01B; B05-A02; B05-A03A; B05-A03B; B05-B02C; B07-D04;
B10-A16; B12-F02; B12-M06; B12-M11

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭60-105611

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)6月11日

A 61 K 9/48
// A 61 K 31/455
C 07 D 211/90

6742-4C

7138-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 ニフェジピン軟カプセル剤

⑯ 特 願 昭58-214455

⑰ 出 願 昭58(1983)11月14日

⑱ 発 明 者	小 原	龍 己	小山市駅南町4-24-1
⑱ 発 明 者	岡 沢	平 一	小山市間々田1380-7
⑱ 発 明 者	近 藤	誠 次	埼玉県北埼玉郡大利根町旗井10-41
⑱ 発 明 者	黒 崎	諒 三	茨城県稲敷郡牛久町牛久1137-47
⑱ 発 明 者	山 坂	平 之 彦	茨城県稲敷郡牛久町牛久1137-47
⑲ 出 願 人	日本ケミファ株式会社		東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
⑳ 代 理 人	弁理士 柳川 泰男		

明 細 書

1. 発明の名称

ニフェジピン軟カプセル剤

2. 特許請求の範囲

1. ニフェジピンを含有する内容液を、染料および/または不透明化剤を含むカプセル剤皮に被包させてなる軟カプセル剤において、

該内容液が、ニフェジピン1重量部、平均分子量2000~6000のポリアルキレングリコール10~50重量部およびポリビニルピロリドン0.1~5重量部からなる少なくとも三成分を有し、かつ230~550nmの波長領域の光を吸収する着色剤を含有することを特徴とするニフェジピン軟カプセル剤。

2. 着色剤が食用色素であり、かつ内容液が食用色素を0.01~3重量%の範囲で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

3. 着色剤が食用色素赤色102号であり、かつ内容液が該色素を0.01~1重量%の範囲で

含有することを特徴とする特許請求の範囲第2項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

4. カプセル剤皮が、230~550nmの波長領域の光を吸収する染料を0.3~5重量%の範囲で含むことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

5. カプセル剤皮が、不透明化剤を0.3~5重量%の範囲で含むことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

6. 内容液が、平均分子量2000~6000のポリアルキレングリコールを20~30重量部の範囲で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

7. 内容液が、トコフェロールを0.001~0.1重量部の範囲で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、長期間保存されてもニフェジピンが安定に保持される新規なニフェジピン軟カプセル

特開昭60-105611(2)

剤に関するものである。

従来より、ニフェジピン〔1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2'-ニトロフェニル)-3,5-ジカルボメトキシピリジン〕は、冠血管拡張作用を有することが知られており、狭心性発作等の治療に使用されている。狭心性発作を煩っている患者においては通常、狭心性発作を予知することができないため、ニフェジピンからなる薬剤は患者自身が容易に所持でき、発作の際には患者自身によって簡単に服用でき、しかも迅速かつ確実にその効果を発現するものであることが要求されている。

しかしながら、上記ニフェジピンは光分解により、〔2,6-ジメチル-4-(2'-ニトロフェニル)-3,5-ジカルボメトキシピリジン〕なる分解生成物を生じやすいとの欠点がある。このようにニフェジピンは光に対して極めて不安定であるため、薬剤とした場合には長期間の保存が困難であるという製剤化上の問題があった。

かかる問題を解決するために従来より多くの研

究がなされており、たとえば特開昭55-22645号公報には、染料として食用黄色5号を分散含有するカプセル皮膜で包装されてなるニフェジピン軟カプセル剤が開示されている。また、特開昭58-121211号公報には、ニフェジピンを含む成分が不透明化剤を含有するカプセル内に封入されてなるニフェジピン軟カプセル剤が開示されている。

本発明者は、ニフェジピンの有する上記のような問題点が解消されたニフェジピン製剤を開発すべく研究を重ねた結果、内容液自体に230～550nmの波長領域の光を吸収する着色剤を含有させることにより、ニフェジピンの光による分解を更に効果的に阻止できることを見出し、本発明に到達したものである。

すなわち、本発明は、ニフェジピンを含有する内容液を、染料および/または不透明化剤を含むカプセル剤皮に被包させてなる軟カプセル剤において、該内容液が、ニフェジピン1重量部、平均分子量200～600のポリアルキレングリコー

ル10～50重量部およびポリビニルピロリドン0.1～5重量部からなる少なくとも三成分を有し、かつ230～550nmの波長領域の光を吸収する着色剤を含有することとを特徴とするニフェジピン軟カプセル剤を提供するものである。

本発明は、カプセル剤皮中に染料および不透明化剤のうちの少なくとも一方を含有させ、かつニフェジピンからなる内容液自体にも適当な着色剤を含有させたことを特徴とするものであり、本発明の軟カプセル剤は広範囲に渡って光に対して難透過性とされるために、ニフェジピンの光による分解または変質を効果的に防ぐことができる。

すなわち本発明においては、ニフェジピンの光分解を引き起こす波長領域の光は、まず上記カプセル剤皮中に含まれる染料および/または不透明化剤によって吸収あるいは散乱される。さらに、この光がカプセル剤皮中で吸収あるいは散乱されずにカプセル剤皮を透過した場合には、内容液中の着色剤により吸収されることになる。従って、本発明によればニフェジピンの光分解を引き起こ

すような光は、従来のように軟カプセル剤の剤皮においてのみ遮蔽されるのではなく、軟カプセル剤中で二重に遮蔽される。このことにより、ニフェジピンの光分解を効果的に防いで、ニフェジピン製剤の光に対する安定性を顕著に高めることができる。

また、本発明のニフェジピン軟カプセル剤は、服用した場合には内容液が容易に溶出されて体内に迅速に吸収されるものであり、ニフェジピンの冠血管拡張作用効果が迅速かつ確実に発現するものである。

以下に本発明を詳しく説明する。

本発明のニフェジピン軟カプセル剤は、ニフェジピンを含有する内容液とこの内容液を被包するカプセル剤皮とからなる。

内容液は、少なくともニフェジピン、ポリアルキレングリコールおよびポリビニルピロリドンの三成分、および着色剤を含有する。

本発明で使用するポリアルキレングリコールは、平均分子量が200～600のものであり、

特開昭60-105611(3)

特にポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールが好ましい。具体的にはポリエチレングリコール300、400、600などが挙げられる。これらのポリアルキレングリコールは単独でまたは二種以上の混合物として使用することができる。また、ポリアルキレングリコールはニフェジピン1重量部に対して10～50重量部の範囲で配合され、好ましくは20～30重量部の範囲である。

内容液に含有されるポリビニルピロリドン、ニフェジピン軟カプセル剤の保存中にゼラチン等からなるカプセル剤皮が硬化するのを防止すると共に、ポリアルキレングリコールに溶解しているニフェジピンが水中に溶出されたときに結晶として析出するのを防止することができる。かかる効果は、ニフェジピン1重量部に対してポリビニルピロリドンを0.1～5重量部の範囲で配合することにより達成できる。

本発明の特徴的な要件である内容液に含有される着色剤は、230～550nmの波長領域の光

の少なくとも一部を吸収するものであり、特に好ましくは、ニフェジピンの光分解が最も起こりやすい420nm付近を中心とする波長領域の光を吸収する着色剤である。なお、ニフェジピンの吸収スペクトルは260nmおよび350nmにピークを示す。そのような着色剤の例としては、赤色2号、3号、102号、103号、104号、105号、106号等の食用赤色色素；および黄色4号、5号等の食用黄色色素を挙げることができる。また、着色剤は一種でもよいし、あるいは複数種が含有されていてもよい。ただし、本発明に用いられる着色剤は上記の食用色素に限定されるものではなく、上記波長領域の光を吸収し、経口投与用の医薬品に含有させることができるものであればいかなるものであってもよい。

着色剤は、少量で内容液中のニフェジピンの光分解を防ぐことが可能である。着色剤の種類によっても異なるが、一般に上記内容液に対して0.01～3重量%の範囲で配合されるのが好ましいが、ニフェジピンの光分解を効率良く防止するた

めには0.03～1重量%の範囲で配合されるのがより好ましい。

この内容液にはさらに、上記成分のほかにトコフェロール、ハッカ油等の補助剤；グリチルリチンK₂、サッカリナトリウム等の甘味剤などの添加物が含有されていてもよい。特に、トコフェロールは内容液中においてポリアルキレングリコールの分解によって生じるホルマリンの発生を阻止することができ、ホルマリンによって引き起こされるカプセル剤皮の経時的不溶化を防止する作用を有するために、内容液に含有されているのが好ましい。

本発明に用いられるカプセル剤皮の材料は、公知の軟カプセル剤に使用される材料から選ぶことができ、その例としてはゼラチン100重量部およびグリセリン38～60重量部を主成分とするものが挙げられる。このカプセル剤皮は、ニフェジピンの光分解防止の目的で、染料および不透明化剤のうちの少なくとも一方が含有されて着色および/または不透明化される。本発明のカプセル

剤皮用の染料は、230～550nmの波長領域の光を吸収する公知の染料から選ぶことができ、たとえば、前記の食用色素を使用することができる。本発明において、上記内容液に含有される着色剤とカプセル剤皮に含有される染料とは、同一であってもよいし、異なってもよい。たとえば、内容液には比較的短波長の光を吸収する黄色色素が含有され、一方カプセル剤皮には比較的長波長の光を吸収する赤色色素が含有されていてもよい。また本発明のカプセル剤皮に用いられる不透明化剤の例としては、二酸化チタン、炭酸カルシウム等の白色不透明化剤；および黄色酸化鉄、赤色酸化鉄、褐色酸化鉄、黒色酸化鉄等の有色不透明化剤を挙げることができる。

本発明のカプセル剤皮に用いられる染料または不透明化剤はそれぞれ一種であってもよいし、あるいは複数種が含有されていてもよい。また、染料および不透明化剤は単独で含有されていてもよいし、両方が含有されていてもよい。上記染料および不透明化剤はそれぞれ、カプセル剤皮中に0

特開昭60-105611(4)

、3～5重量%の範囲で配合するのが好ましく、より好ましくは0.3～1重量%の範囲である。すなわちニフェジピンの光分解防止の点から、上記のカプセル剤皮用の染料および不透明化剤の種類、組合せおよびその含有量は、内容液中の着色剤の種類、含有量などを考慮して選択使用する。

このカプセル剤皮中にはさらに、たとえばパラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸等の防腐剤など公知の補助剤が含有されていてもよい。

カプセル剤皮は、常法に従ってゼラチンおよびグリセリンからなる混合物に適量の水を加えて膨潤させ、これを加温溶解したものに染料および/または不透明化剤などを添加することによって調製することができる。また、本発明のニフェジピン軟カプセル剤は、前記内容を公知の方法によって上記カプセル剤皮中に被包することによって製造することができる。

このようにして得られる本発明のニフェジピン軟カプセル剤は、長期間保存してもニフェジピン

が光分解を起こすことが殆どないため、安定に保存することができ、しかもカプセル剤皮が硬化してもろくなるようなことがないので、ニフェジピン軟カプセル剤としてその薬理効果を長期間維持し得るものである。

次に、実施例および比較例を挙げて本発明を説明する。ただし、これらの各例は本発明を制限するものではない。

〔実施例1〕

下記の組成からなる配合物を調製した。

ニフェジピン	50	g
ポリエチレングリコール400	1250	g
ポリビニルピロリドン	25	g
グリチルリチンK ₂	10	g
ハッカ油	2	g
トコフェロール	1	g
蒸留水	133.8	g

この配合物に食用色素赤色102号を、0.05、0.10、0.20および0.40重量%ずつ加えて均一な溶液とすることにより、内容液を

得た。

〔比較例1〕

実施例1において得られた配合物に食用色素赤色102号を加えることなく、この配合物を内容液とした。

次に、実施例1および比較例1で得られた各内容液2.0gをそれぞれ小ビーカーに分注し、強い光線下(2000ルクス)で37時間放置することにより光安定性試験を実施した。350nmの波長(ニフェジピンの光吸収のピーク波長)における吸光度を測定し、その吸光度からニフェジピンの定量値を算出した。

得られた結果を第1表に示す。なお、第1表においてニフェジピンの定量値は、光安定性試験開始時の定量値に対する比率で表示されている。

以下 空白

第1表

	色素添加量 (wt%)	定量値 (%)
実施例1	0.05	57.6
	0.10	52.7
	0.20	67.9
	0.40	74.8
比較例1	0	21.4

第1表に示された結果から明らかなように、本発明に従って食用色素赤色102号が添加された内容液(実施例1)は、色素が添加されなかった内容液(比較例1)と比較して、ニフェジピンの定量値が著しく大きく、また色素の添加量の増加とともにニフェジピンの定量値は上昇する。従って、上記の結果によりニフェジピン含有液への赤色色素の添加によるニフェジピンの光安定化の有効性が確認された。

特開昭60-105611(5)

【実施例2】

実施例1において得られた配合物に食用色素赤色102号を0.20重量%加えて均一な溶液とすることにより、内容液を得た。

カプセル剤皮として、透明ゼラチンのカプセル剤皮に食用色素赤色102号が0.38重量%含有された赤色ゼラチンカプセル剤皮を用いて、常法に従って上記内容液を被包することにより、ニフェジピン軟カプセル剤を製造した。

【実施例3】

実施例2において、カプセル剤皮として、透明ゼラチンのカプセル剤皮に二酸化チタンが1.4重量%含有された白色ゼラチンカプセル剤皮を用いること以外は、実施例2の方法と同様の操作を行なうことにより、ニフェジピン軟カプセル剤を製造した。

【比較例2】

実施例2において、カプセル剤皮として透明ゼラチンカプセル剤皮を用いること以外は、実施例2の方法と同様の操作を行なうことにより、ニフ

ェジピン軟カプセル剤を製造した。

次に実施例2、3および比較例2で得られた各ニフェジピン軟カプセル剤を、けい光燈下(2000ルクス)で92時間保存することにより光安定性試験を実施した。軟カプセル剤中の内容液の350nmの波長における吸光度を測定し、その吸光度からニフェジピンの定量値を算出した。

得られた結果を第2表に示す。なお、第2表においてニフェジピンの定量値は、光安定性試験開始時の定量値に対する比率で表示されている。

第2表

	カプセル剤皮 の添加物	定量値(%)
実施例2	赤色102号	90.8
実施例3	二酸化チタン	88.3
比較例2	なし	58.2

第2表に示された結果から明らかなように、内容液に赤色102号を含有し、かつカプセル剤皮に同じ色素を含有する本発明のニフェジピン軟カプセル剤(実施例2)、および内容液に赤色102号を含有し、かつカプセル剤皮に二酸化チタン(不透明化剤)を含有する本発明のニフェジピン軟カプセル剤(実施例3)は、内容液に赤色102号を含有するもののカプセル剤皮には着色剤および不透明化剤を含有しないニフェジピン軟カプセル剤(比較例2)と比較して、ニフェジピンの光分解を顕著に防ぐことができる。従って、本発明のニフェジピン軟カプセル剤は、その光安定性において向上することが判明した。

特許出願人 日本ケミファ株式会社

代理人 弁理士 柳川 泰男

**Translation of part cited in the International Search
Report regarding the document (6), i.e. JP 60-105611
A**

**<Page3, upper left column, 2nd line from the bottom to upper right
column, line 10>**

The coloring agent to be contained in the content liquid which is a characteristic requirement of the invention is a coloring agent capable of absorbing at least a part of light in a wavelength region of from 230 to 550 nm, and especially preferably a coloring agent capable of absorbing light in a wavelength region centering around 420 nm at which photo-decomposition of nifedipine mostly likely occurs. Incidentally, an absorption spectrum of nifedipine exhibits peaks at 260 nm and 350 nm. Examples of such a coloring agent include food red dyes such as Red No. 2, Red No. 3, Red No. 102, Red No. 103, Red No. 104, Red No. 105, and Red No. 106; and food yellow dyes such as Yellow No. 4 and Yellow No. 5.

L2 ANSWER 1 OF 3 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on
STN

AN 2003-433506 [41] WPINDEX

DNC C2003-114971 [41]

TI A medical composition, useful for the treatment of allergic diseases,
pain, fever or rheumatoid arthritis, comprises at least one xanthin
compound and at least one anthranil acid derivative

DC B02

IN NAGAO T; NISHINA Y; NITTA H

PA (ROHT-C) ROHTO SEIYAKU KK

CYC 1

PI JP 2003026575 A 20030129 (200341)* JA 17[0] A61K031-522 <--

ADT JP 2003026575 A ***JP 2002-131649 20020507***

PRAI JP 2001-138772 20010509

IC ICM A61K031-522

ICS A61K031-196; A61K047-18; A61K047-32; A61P011-00; A61P011-02;
A61P027-02; A61P037-08

/ BINARY DATA / 20061219001.TIF

/ BINARY DATA / 20061219002.TIF

AB JP 2003026575 A UPAB: 20050903

NOVELTY - A medical composition comprises at least one xanthin compound
(I) and at least one anthranil acid derivative (II).

DETAILED DESCRIPTION - A medical composition comprises at least one
xanthin compound of formula (I) and at least one anthranil acid derivative
of formula (II).

R1,R2,R3 = H or alkyl (optionally substituted);

X = C or N; and

R4,R5 = H, halo, carboxyl or (cyclo)alkyl (optionally substituted),
acyl, aryl or heterocycle.

ACTIVITY - Antiallergic; Analgesic; Antipyretic; Antiarthritic;
Antirheumatic.

No biological data available.

MECHANISM OF ACTION - None give.

USE - The composition is used for the treatment of allergic
diseases, pain, fever or rheumatoid arthritis.

ADVANTAGE - The combined use of (I) and (II) dramatically improves
photo-stability of (II) as well as its solubility, and gives better effect
of anti-allergic activity of (II).

MC CPI: B06-D02; B06-D05; B07-D04C; B07-D05; B10-B02E; B10-B02G; B10-C03;
B12-M07; B14-C01; B14-C04; B14-C06; B14-C09B; B14-G02A

